



TITLE:

急性腎不全の予後に関する臨床的 検討 第2報: 急性腎不全救命例にお ける腎機能遠隔予後について

AUTHOR(S):

村山, 鉄郎

CITATION:

村山, 鉄郎. 急性腎不全の予後に関する臨床的検討 第2報: 急性腎不全救命例における腎機能遠隔予後について. 泌尿器科紀要 1980, 26(11): 1345-1363

ISSUE DATE:

1980-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122772>

RIGHT:

急性腎不全の予後に関する臨床的検討

第2報 急性腎不全救命例における腎機能遠隔予後について

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：高井修道教授）

村 山 鉄 郎

CLINICAL STUDIES CONCERNING THE
PROGNOSIS OF ACUTE RENAL FAILUREPART 2. LONG-TERM PROGNOSIS OF THE RENAL FUNCTION
FOLLOWING ACUTE RENAL FAILURE

Tetsuo MURAYAMA

*From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine**(Director: Prof. Shudo Takai)*

In order to clarify the etiology and pathogenesis of acute renal failure, numerous studies have been carried out without definitive conclusion. On the other hand, mechanism and natural history on the recovery of renal function following acute renal failure has not been discussed sufficiently especially on the long-term prognosis of renal function. The author investigated on the recovery of renal function following acute renal failure due to tubular necrosis in 25 out of 26 survived cases experienced during the last 10 years at the Yokohama City University Hospital. In the most cases, BUN and serum creatinine stabilized to normal levels within 4–5 weeks after the onset of the renal shutdown with exception of 2 cases whose BUN and serum creatinine did not recover to normal levels. Chronic renal failure ensued in 1 out of these 2 cases.

Renal function tests including phenolsulfonphthalein excretion test, clearance studies namely glomerular filtration rate and renal plasma flow recovered rapidly during first 3 months after the onset of renal shutdown followed by slow improvement up to 12 months. No more improvement was found thereafter. On the contrary, renal concentrating ability improved gradually up to 2 years. The author speculated that these rapid recovery of renal function during first 3 months was owing to release of vasoconstriction of the renal cortical vessels and slow improvement of renal function thereafter was owing to the functional maturation of the tubular epithelial cells.

In 8 out of 17 cases, glomerular filtration rate recovered to normal level (over 90 ml/min.) after 1 year. In 8 cases, glomerular filtration rate remained below normal and 1 case glomerular filtration rate was severely depressed.

Renal biopsy was carried out in 20 cases in the diuretic phase. Histopathologically, slight tubular degeneration and interstitial cell infiltrations were found in about half of the cases. However, there was no histological difference between the cases whose renal function recovered to normal and the cases whose renal function was subnormal.

The pathogenesis of this permanent renal function disturbance in acute renal failure was studied in experimental canine models induced by administration of mercury chloride and/or by clamping the renal pedicles. Three days after administration of mercury chloride and/or clamping of the renal pedicles, BUN ranged 30.5 ± 12.1 mg/dl and 73.1 ± 14.8 mg/dl respectively. Recovery of renal function

in the mercury chloride administered group was more delayed than that of the ischemic group. However, renal histology revealed almost complete recovery in both groups.

From these experiments, the author could not obtain definitive conclusion concerning the reason why permanent disturbance of renal function ensued after acute renal shutdown.

結 言

急性腎不全 (acute renal failure, 以下 ARF と略す) は急激に発症する一過性の腎機能障害であり、一般に 2 週間前後の乏尿期の後に利尿期を迎え腎機能は正常化に向くとされている¹⁾。それゆえ ARF に対する興味を中心は乏尿期における尿毒症に対する対策であり、これまでの研究の大部分が乏尿の発生機序の解明やそれに対する治療法に集中した。

一方、ARF における腎機能障害がどのように回復するかを知ることも臨床上重要な問題である。しかしながら、この点に関する報告は少なく、特に長期間にわたって ARF の腎機能回復過程を観察した報告は稀であり、未解決の問題も残されている。そこで本報告において著者は ARF より回復した症例の腎機能がいつ、どの程度まで回復するかについて検討を加えた。

対 象

1969年1月から1978年12月までの10年間に横浜市立大学医学部病院およびその関連病院において著者は51例の ARF を経験しこのうち26例を救命することができた。救命例の年齢は 34.4 ± 15.5 歳で男女比は 13 : 13 であった。

ARF の診断は何らかの原因により急激に発症した 1 日尿量 500 ml 以下の乏尿を伴う腎機能不全のうち BUN 100 mg/dl 以上または血清クレアチニン 5.0 mg/dl 以上となったものとし、腎前性、腎後性の腎不全や慢性腎不全は除外した。1 日尿量が 500 ml 以下となった時点を発病とし、1 日尿量が 1000 ml 以上となった時点を利尿開始とした。安定した利尿が得られた時点で救命例26例中21例に腎生検が行なわれ、1 例が両側腎皮質壊死と診断されたほかはすべて急性尿細管壊死と診断ないしは推定され、腎生検の行ないえなかった5 症例も臨床経過から急性尿細管壊死と推定した。本報告では両側腎皮質壊死症例を除いた25例の急性尿細管壊死症例を検討の対象とした。治療法に関しては前報で詳述したので省略する²⁾。経過観察期間は1 カ月から6年で、21例は1年以上の観察が行なわれた。

方 法

発病後、原則として3 カ月、6 カ月、以後1年ごと

に各種腎機能検査を外来通院にて施行した。

腎機能検査は BUN、血清クレアチニンの測定、phenolsulfonphthalein 排泄試験 (以下 (PSP と略す)、Fishberg 濃縮試験、1 回静注法によるパラアミノ馬尿酸およびチオ硫酸ナトリウムクリアランス (以下それぞれ C_{PAH} 、 C_{Tio} と略す) を施行した。腎機能検査における採尿はすべて自排尿法によった。

対照として、腎疾患以外で泌尿器科に入院した患者のうち ARF 症例と年齢分布の同じ17症例を選び同種の腎機能検査を施行した。

BUN は diacetylmonoxime 法変法、血清クレアチニンは Jaffe 法変法により測定し、BUN、血清クレアチニンの正常値はそれぞれ 20 mg/dl、1.3 mg/dl 以下とした。パラアミノ馬尿酸およびチオ硫酸ナトリウムの定量は Brun 氏法によった³⁾。

推計学的検定は student の t (一部 Welch の t) 検定、 χ^2 test (Yates の修正) により行なった。

結 果

(1) BUN、血清クレアチニン

発病から BUN が正常となるまでの期間は 32.2 ± 16.1 日で、血清クレアチニンが正常化する期間は 36.6 ± 24.3 日であった。

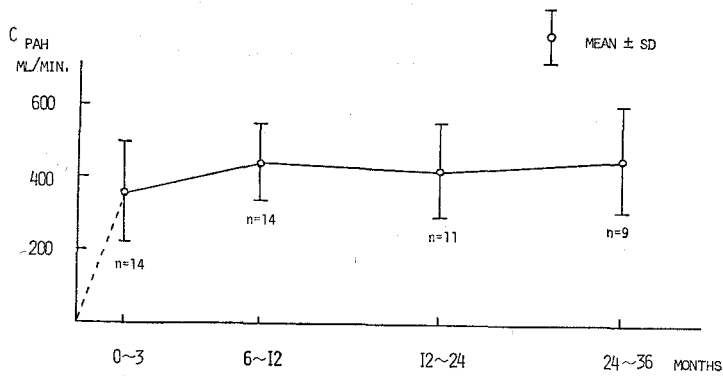
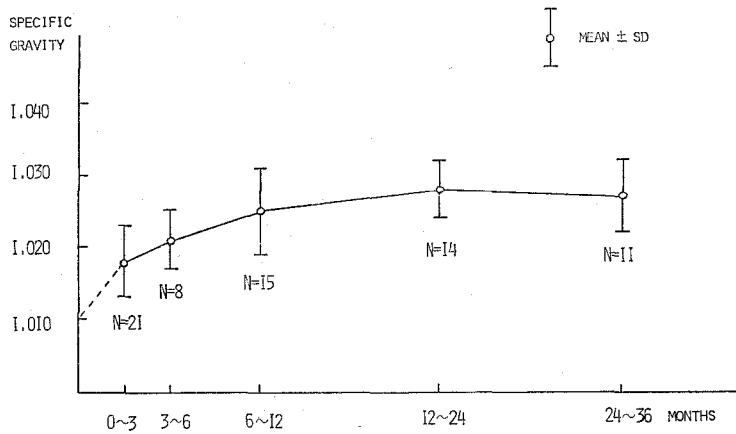
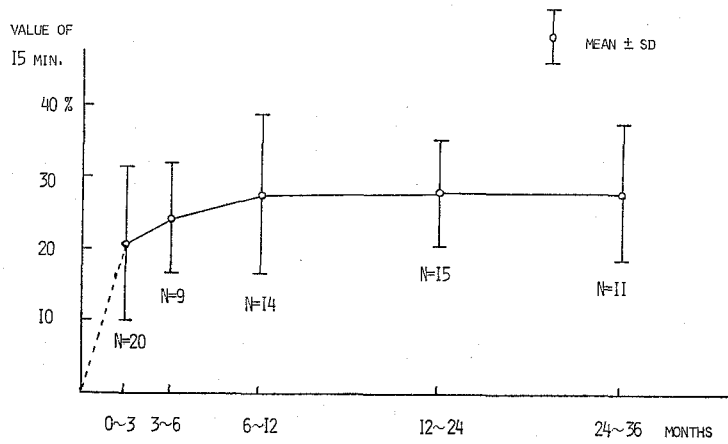
発病後1年以上経過した後 BUN、血清クレアチニンとも正常化しなかった症例は2例であった。このうち1例は臭素酸カリウム中毒による ARF で、発病後7年で慢性透析療法に移行した。他の1例は胆のう摘除術後の ARF で発病後1年7カ月現在 BUN 21 mg/dl、血清クレアチニン 1.5 mg/dl と著者の定めた正常値をわずかにこえているが元気で社会復帰している。なお、両側腎皮質壊死症例は発病後2年7カ月で慢性透析療法に移行した。

(2) PSP 15分値 (Fig. 1)

PSP 15分値は発病後3 カ月では 20.8 ± 10.8 %であるが、発病後6 カ月から1年では 26.3 ± 12.2 %と回復し、発病後1~2年、2~3年の値はそれぞれ 26.9 ± 9.3 %、 27.1 ± 10.5 %で、発病後6 カ月から1年で回復を終了しその後はその値を維持した。

(3) Fishberg 濃縮試験 (Fig. 2)

発病後3 カ月では尿比重最高値は 1.018 ± 0.005 であるが、発病後6 カ月から1年では 1.024 ± 0.006 、1



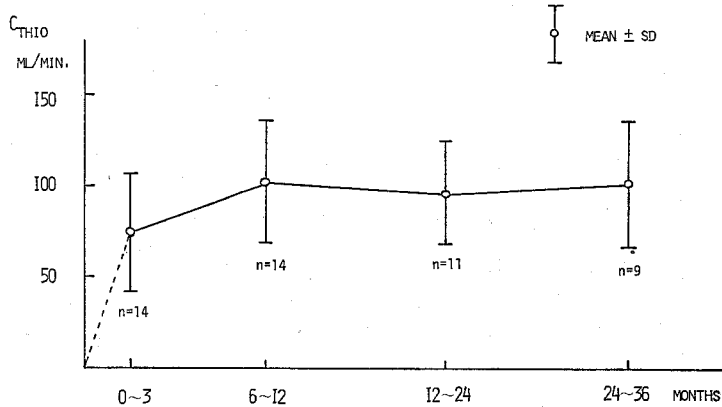


Fig. 4. Glomerular filtration rate

～2年後には 1.028 ± 0.004 と回復し、2～3年後では 1.026 ± 0.006 であった。従って尿濃縮能は発病後1～2年で回復を終了し、その後はその値を持続した。

(4) C_{PAH} (腎血漿流量) (Fig. 3)

発病後3カ月の C_{PAH} は 358 ± 138 ml/min であるが、発病後6カ月から1年では 429 ± 115 ml/min と回復し、1～2年後、2～3年後はそれぞれ 402 ± 139 ml/min, 433 ± 156 ml/min であり、 C_{PAH} は発病後6カ月から1年後に回復を終了し、その後はこの値を持続した。

(5) C_{Thio} (糸球体濾過値) (Fig. 4)

発病後3カ月の C_{Thio} は 74.2 ± 32.7 ml/min であるが、6カ月から1年後には 97.5 ± 36.1 ml/min と回復し、1～2年後、2～3年後ではそれぞれ 89.9 ± 33.1 ml/min, 94.1 ± 39.6 ml/min であり、 C_{Thio} は発病後6カ月から1年で回復を終了し、その後はその値を持続した。

(6) 回復終了後の腎機能 (Table 1, 2)

PSP 15分値, C_{PAH} , C_{Thio} は発病後6カ月から1年で回復を終了し、その後はその値を持続したため、各症例ごとに発病後6カ月から1年以後の測定値を平均して最終回復値とし、同様に Fishberg 濃縮試験は発病後1～2年以後の平均値を最終回復値として正常対照群と比較した。

PSP 15分値は ARF 群では $26.8 \pm 9.3\%$ 、対照群では $34.5 \pm 6.9\%$ であり、ARF 群では有意に低値を示した ($P < 0.01$)。Fishberg 濃縮試験では ARF 群は 1.027 ± 0.005 で対照群の 1.028 ± 0.003 と有意差はなかった。 C_{PAH} は ARF 群は、 413 ± 118 ml/min、対照群は 552 ± 116 ml/min であり、 C_{Thio} は ARF 群で 93.4 ± 29.5 ml/min、対照群は 126.8 ± 16.6 ml/min であり、ともに ARF 群において有意に低値を示した ($P < 0.01$)。

つぎに C_{Thio} による経過観察が1年以上行なわれた17例のうち C_{Thio} が 90 ml/min 以上を正常回復例、50～90 ml/min を軽度障害例、50 ml/min 以下を高度障害例と分類すると、正常回復例は8例、軽度障害

Table 1. 腎機能最終回復値 (1)

腎機能検査	急性腎不全症例		対照症例		有意差
PSP 15分値 (%)	26.8 ± 9.3	(n=18)	34.5 ± 6.9	(n=17)	$P < 0.01$
Fishberg 最高値	1.027 ± 0.005	(n=19)	1.028 ± 0.003	(n=17)	(—)
C_{PAH} (ml/min)	413 ± 118	(n=17)	552 ± 116	(n=10)	$P < 0.01$
C_{Thio} (ml/min)	93.4 ± 29.5	(n=17)	126.8 ± 16.6	(n=10)	$P < 0.01$

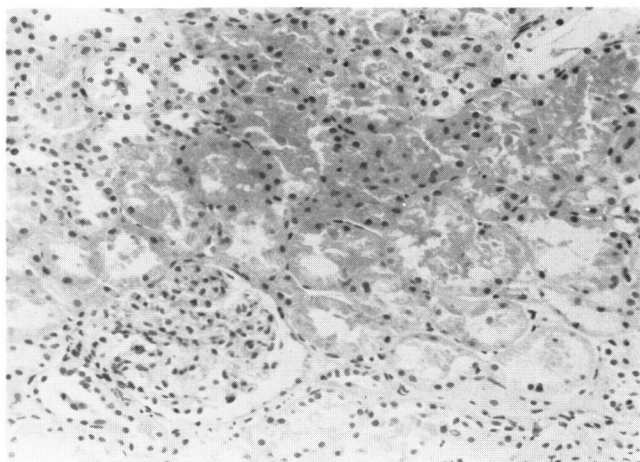


Fig. 5. 運動と脱水による急性腎不全例（19歳，男子）利尿期における腎生検で近位尿細管の一部に変性がみられる。

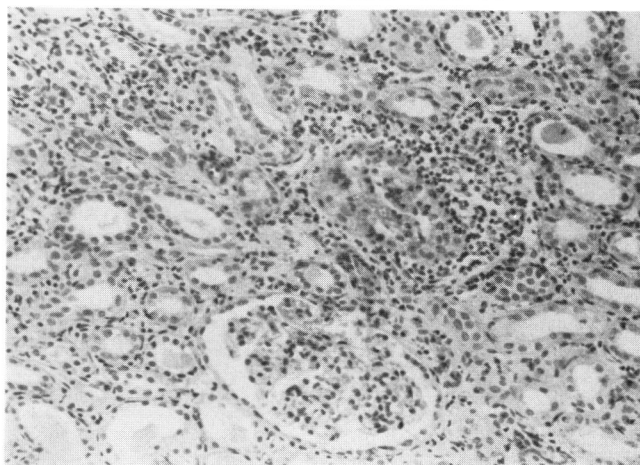


Fig. 6. 無水クロム酸中毒による急性腎不全例（26歳，男子）利尿期における腎生検で間質にやや diffuse なリンパ球の浸潤が認められる。

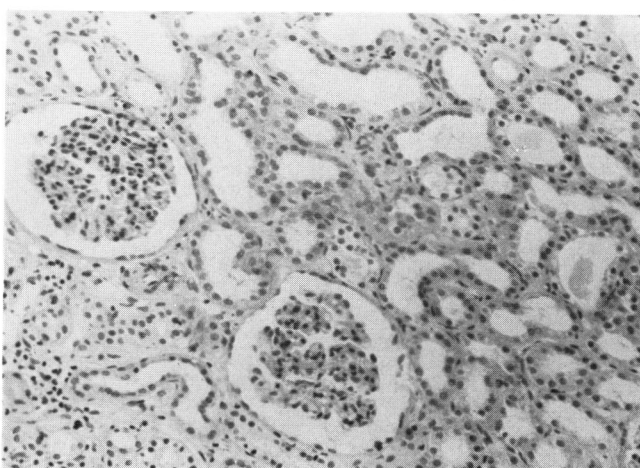


Fig. 7. 臭素酸カリウム中毒による急性腎不全例（23歳，女子）高度の腎機能障害を残し，7年後に慢性腎不全に移行したが，利尿期に行なわれた腎生検ではほとんど異常がみられない。

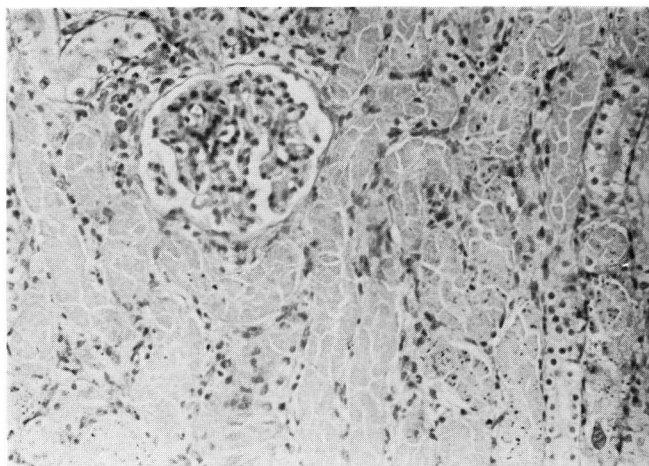


Fig. 8. 80分間の腎阻血後3日目の腎組織像. BUN 250 mg/dl で、すべての尿細管上皮は壊死におちいつている.

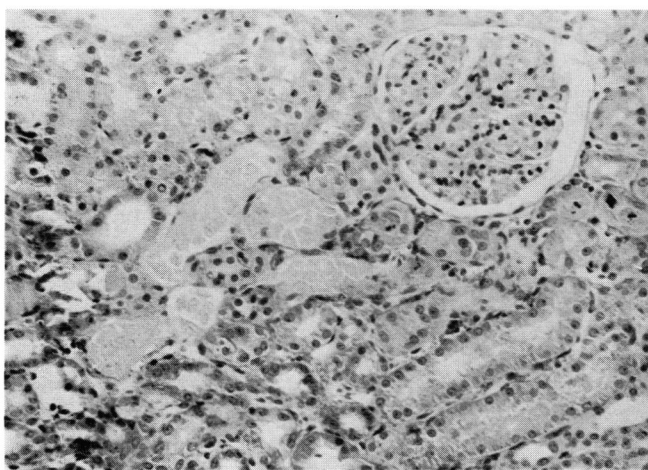


Fig. 9. 80分間腎阻血後3日目の腎組織像. BUN 206 mg/dl, クレアチニン 4.5 mg/dl で一部の尿細管上皮に壊死がみられ、大部分の尿細管上皮に変性がみられる.

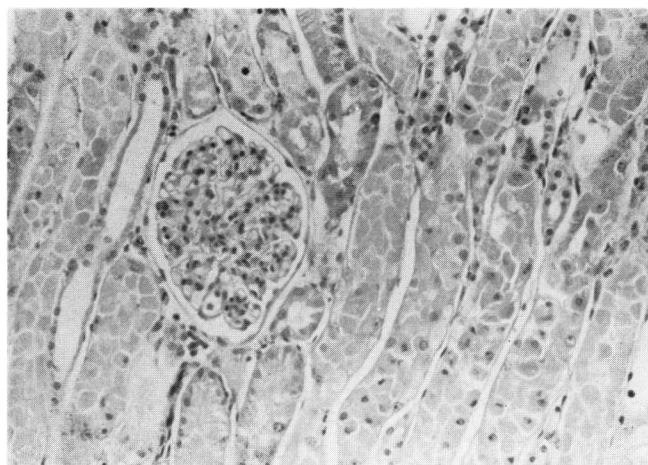


Fig. 10. 昇汞 1.5 mg/kg 投与後3日目の腎組織像. BUN 176 mg/dlで、ほとんどの尿細管上皮は壊死におちいつている.

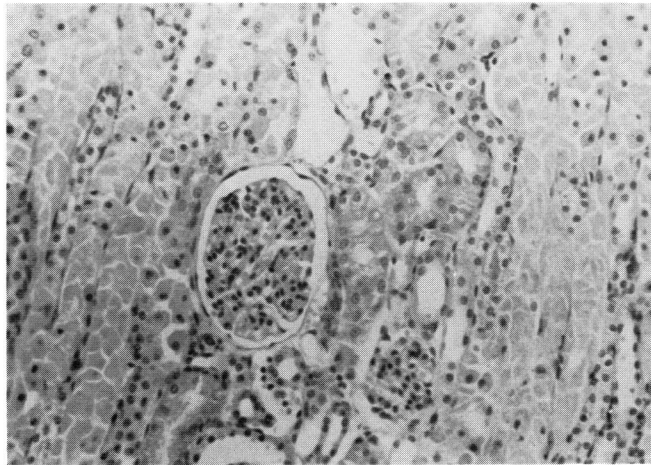


Fig. 11. 昇汞 1.57 mg/kg 投与後 3 日目の腎組織像 BUN 42.5 mg/dl, クレアチニン 2.3 mg/dl であるが尿細管には著明な変性と壊死がみられる。

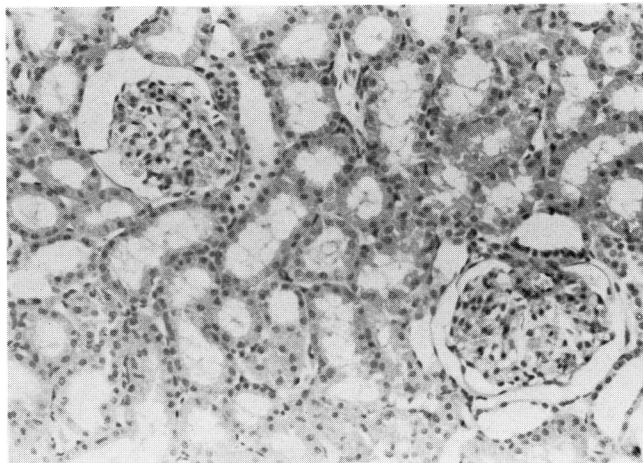


Fig. 14. 昇汞 1.27 mg/dl 投与後 3 カ月目の腎組織像。昇汞投与後 3 日目の BUN は 44.5 mg/dl で、3 カ月の腎組織像には異常がみられない。

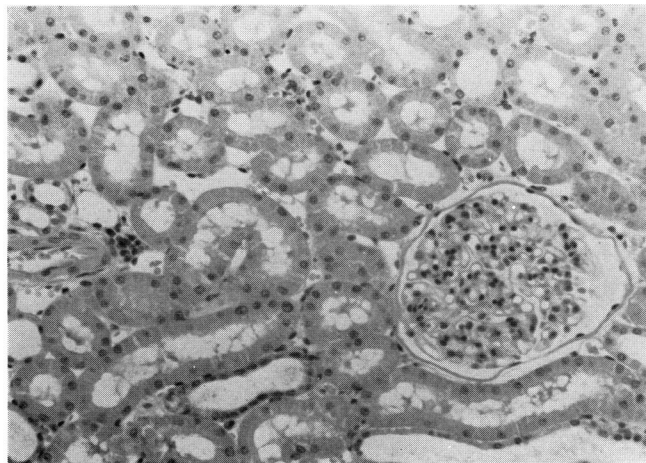


Fig. 15. 80 分間の腎阻血解除後 3 カ月後の腎組織像、腎阻血後 3 日目の BUN は 87.4 mg/dl で、3 カ月後の腎組織像には異常がみられない。

Table 2. 腎機能最終回復値 (2)

	C _{Thio} (ml/min)	例数	年齢 (歳)	乏尿日数	BUN正常化日数	血清Cr 正常化日数
正常回復例	90<	8	33.1±13.0	12.1±4.7	25.1±7.5	30.8±12.3
軽度障害例	90~50	8	35.1±14.3	17.0±12.0	42.3±22.8	57.6±40.3
高度障害例	<50	1	23.0	106	?	?

Table 3. 腎生検所見

症 例 年齢 性	腎機能 予 後	糸球体 病 変	尿 細 管				間 質			診 断
			変性	腫脹	円柱	拡張	細胞 浸潤	浮腫	線維化 傾向	
45 , ♀	正 常	—	—	—	—	+	—	—	—	ATN
19 , ♂	◇	—	+	+	—	—	—	—	—	◇
27 , ♂	◇	—	—	—	—	—	++	—	—	◇
32 , ♂	◇	—	+	—	—	—	—	—	—	◇
33 , ♀	◇	—	—	—	—	—	+	—	—	◇
15 , ♂	◇	—	—	—	—	—	—	—	—	◇
54 , ♂	◇	—	—	—	—	—	±	—	—	◇
40 , ♂	◇	—	—	—	—	—	—	—	—	◇
35 , ♂	軽度障害	—	—	—	—	—	—	—	—	◇
32 , ♀	◇	—	+	—	+	—	+	—	—	◇
23 , ♀	◇	—	+	—	—	—	—	—	—	◇
63 , ♂	◇	—	+	—	—	—	±	+	—	◇
47 , ♂	◇	—	—	—	—	—	±	—	—	◇
34 , ♀	◇	—	+	—	—	—	+	+	—	◇
23 , ♀	高度障害	—	—	—	—	—	±	—	—	◇
35 , ♀	不 明	—	—	+	—	—	++	—	—	◇
33 , ♀	◇	—	—	—	—	—	—	—	—	◇
74 , ♂	◇	—	—	—	—	—	—	+	—	◇
38 , ♀	◇	—	±	—	—	—	++	+	—	◇
7 , ♂	◇	—	—	—	—	—	—	—	—	◇

ATN: acute tubular necrosis, (—): 変化なし, (±): ごく軽度の変化あり

(+) : 軽度の変化あり, (++) : 中等度の変化あり

例は8例、高度障害例は1例となった。正常回復例と軽度障害例では年齢はそれぞれ 33.1 ± 13.0 歳、 35.1 ± 14.3 歳で差はみられなかった。しかし乏尿期間は正常回復例では 12.1 ± 4.7 日、軽度障害例では 17.0 ± 12.0 日、BUN 正常化日数は正常回復例では 25.1 ± 7.5 日、軽度障害例では 42.3 ± 22.8 日、血清クレアチニン正常化日数はそれぞれ 30.8 ± 12.3 日、 57.6 ± 40.3 日で、腎機能回復の障害例において有意差はないものの長い傾向がみられた。

(7) 腎組織所見 (Table 3)

25例中20例に利尿期（発病後3週から3カ月）において腎生検が行われた。全例において糸球体には異常はみられなかった。尿細管は軽度の変性腫脹を示すものが8例、間質に軽度から中等度の細胞浸潤を起しているものが10例、軽度の間質浮腫のみられるものが4例あったが、5症例においては全く異常所見が認められなかった。また腎機能回復の障害された例と正常まで回復した症例の間で腎組織学的所見に差は認められなかった。なお、他の腎疾患を合併した症例は認められなかった (Fig. 5~7)。

小括

25例の急性尿細管壊死症例の腎機能回復過程を長期間にわたって検討した結果以下の結論を得た。

- (1) PSP 15分値 C_{PAH} , C_{Thio} は発病後3カ月間に急速な回復を示し、その後は緩徐な回復が続いて1年以内に回復を完了したが、Fishberg 濃縮試験の回復は遅れ、発病後1~2年後に回復を完了した。
- (2) 半数以上の症例において軽度ではあるが永続的な腎機能障害が認められた。
- (3) 腎機能回復障害のみられた症例の乏尿期間は正常まで回復した症例より長い傾向がみられたが、利尿期における腎生検所見には両群間で差はみられなかった。

動物実験

人における ARF の腎機能遠隔予後の検討の結果、約半数の症例において軽度の腎機能障害が認められたが、臨床的検索のみでこの原因を解明することは困難であった。その最大の理由は臨床例においては ARF 回復後長期間経過した時点での腎組織学的検索が困難なことにある。そこで ARF より回復後長期間経過した時点の腎組織像に腎機能障害の存在を裏づける何らかの異常がみられるか否かを検討するため以下の実験を行なった。

(1) 予備実験

雑種成犬を用い昇汞と腎阻血によりそれぞれ neph-

rotoxic type, ischemic type の ARF を作製することとし、ARF 作製後無処置のまま急性期を乗り切り、3カ月余り生存させるために適当な昇汞の投与量と腎阻血時間についてあらかじめ若干の検討を行なった。

昇汞投与による ARF の発症は個々の犬によりかなりの個体差がみられたが、昇汞 $1.0 \sim 1.5$ mg/kg 静脈内投与では3日後の BUN、血清クレアチニンはそれぞれ 33.3 ± 18.1 mg/dl ($n=4$)、 2.5 ± 1.1 mg/dl ($n=4$) と軽度の上昇をみるのみで全例生存したが、昇汞 $1.5 \sim 2.0$ mg/kg の静脈内投与では3日後の BUN、血清クレアチニンはそれぞれ 99.3 ± 69.7 mg/dl ($n=15$)、 5.9 ± 4.2 mg/dl ($n=15$) と中等度の上昇を示し、半数以上が死亡した。昇汞 2.0 mg/kg 以上の投与では全例が短期間のうちに死亡した。

一方、腎阻血による ARF の発症はやはり個体差がみられるものの昇汞投与の場合ほどではなく、腎阻血80分にて3日後の BUN、血清クレアチニンはそれぞれ 82.6 ± 50.9 mg/dl ($n=9$)、 3.0 ± 1.2 mg/dl ($n=9$) と中等度の上昇を示すが、大部分が長期間生存することが判明した。

つぎに ARF 作製後3日目の BUN、血清クレアチニン値と腎組織像の関係を検討した (Table 4)。腎阻血群、昇汞投与群とも3日後の腎組織像で特徴的な所見は尿細管の変性、壊死であり、糸球体にはほとんど異常がみられなかった。ARF 作製後3日目の BUN の上昇が著しいものは組織学的に著明な尿細管変性や壊死がみられるが、BUN の上昇がごく軽度であっても尿細管にはかなりの変性がみとめられることを確認した (Fig. 8~11)。

以上より雑種成犬に無処置のまま3カ月以上生存可能な ARF を作製するためには昇汞では $1.2 \sim 1.7$ mg/kg の静脈内投与、腎阻血時間は80分程度が適当であると考えた。

(2) 対象と実験方法

体重 $8 \sim 16$ kg の雑種成犬を市販の固型飼料と水道水で飼育し、16頭を実験に供した。6頭に昇汞 $1.2 \sim 1.7$ mg/kg を静脈内投与し、5頭には両側腎動静脈を80分間血管鉗子で遮断することによりそれぞれ nephrotoxic type ARF, ischemic type ARF を作製し3カ月間生存させた。また5頭は対照群として無処置のまま3カ月間生存させた。ARF 作製前に BUN、血清クレアチニン値を測定し、さらに腎クリアランスの測定を行なった。ARF 作製後3日目に採血し、BUN、血清クレアチニン値を測定し、ARF 作製前値と比較して上昇がみられないものは除外した。ARF 作製後3カ月目に再び BUN、血清クレアチニン値を測定し、

Table 4. 昇汞投与, 腎阻血3日後の腎組織元

症 例	3 日 後 BUN, Creatinine	糸球体	尿 細 管		
			壊 死	変 性	円 柱
昇 汞 群	H - 1	24.0, 2.2	-	+	++
	H - 2	42.5, 2.3	-	++	+++
	H - 3	82.2, ?	-	++~++	+++
	H - 4	176, ?	-	+++	+++
腎 阻 血 群	I - 1	21, 1.4	-	-	++
	I - 2	92, 2.7	-	±	++
	I - 3	206, 4.5	-	+	+++
	I - 4	250, ?	-	+++	+++

腎クリアランスの測定を行なった後面腎を摘除して腎の組織学的検索を行なった。対照群に対しても同様の腎機能検査, 腎組織学的検査を行なった。

腎クリアランスはパラミノ馬尿酸, チオ硫酸ナトリウムを用いて行なった。ネンブータル麻酔 (20~30 mg/kg), 自発呼吸下で腹部正中切開を加え膀胱瘻を設置した。5%ブドウ糖の点滴静注にて利尿が安定して得られるのを待って10%パラミノ馬尿酸 4 ml と10%チオ硫酸ナトリウム 20 ml を側管より静注し, 200 ml の5%ブドウ糖内に同量のパラミノ馬尿酸およびチオ硫酸ナトリウムを混入してこれを15~20滴/分の速度で持続点滴しながら20分間待った後, 膀胱尿を完全に排除した。膀胱を空虚とした後, 10分後, 20分後に採血し30分後に尿をすべて集め, 血中および尿中のパラミノ馬尿酸とチオ硫酸ナトリウム濃度を測定してクリアランス値を求めた。パラミノ馬尿酸およ

びチオ硫酸ナトリウムの定量は Brun 氏法により³⁾, BUN, 血清クレアチニンはそれぞれ UV 法, Jaffe 法変法により測定した。

腎組織学的検索は摘出腎を直ちに10%ホルマリンで固定し, hematoxylin-eosin (HE), periodic acid Schiff (PAS) 染色を施し, 光学顕微鏡にて検索した。

(3) 実験結果

i) 腎機能 (Fig. 12, 13)

対照群の BUN, 血清クレアチニンはそれぞれ 16.5 ± 8.3 mg/dl ($n=5$), 1.50 ± 0.11 mg/dl ($n=5$) で, 3ヵ月後の BUN, 血清クレアチニンはそれぞれ 13.3 ± 3.4 mg/dl ($n=5$), 1.20 ± 0.11 mg/dl ($n=5$) で変化はなかった。しかし CPAH は前値の 8.60 ± 1.57 ml/min/kg ($n=5$) から3ヵ月後には 6.25 ± 0.07 ml/min/kg ($n=5$) と下降傾向を示し, C_{Thio} も前値の 3.52 ± 0.58 ml/min/kg ($n=5$) から3ヵ月後には 2.58

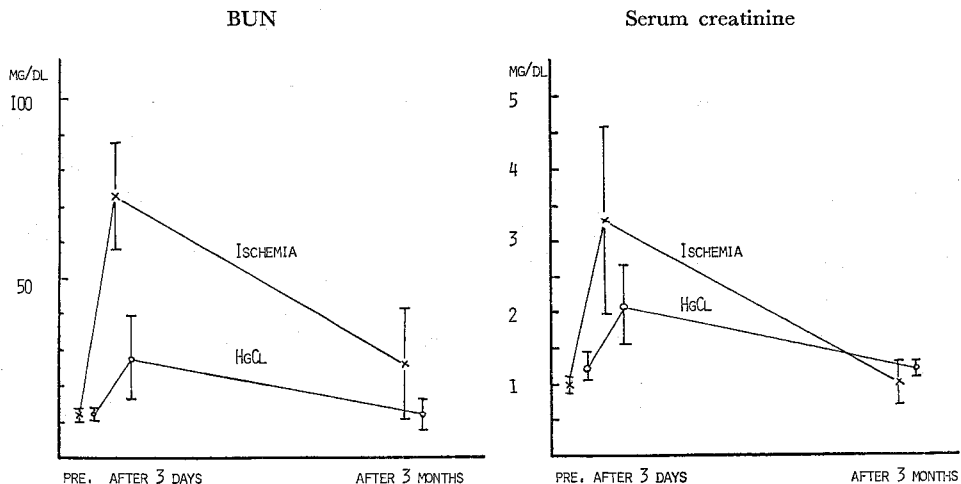


Fig. 12. 腎阻血および昇汞投与前, 3日後, 3ヵ月後の BUN, 血清クレアチニンの変動

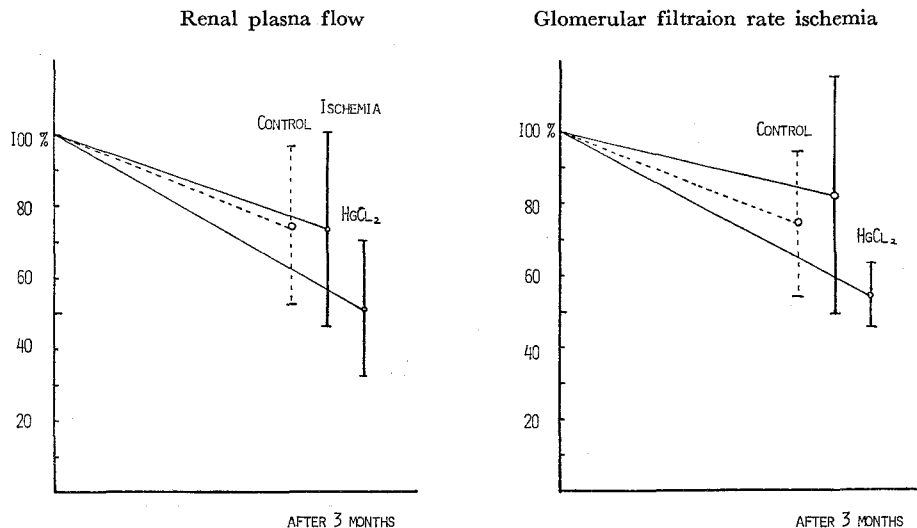


Fig. 13. 腎阻血および昇汞投与後3カ月の C_{PAH} , C_{Thio} の回復率
(前値を100%として表示した)

± 0.74 ml/min/kg ($n=5$) と同様に下降した。

腎阻血群では阻血前の BUN, 血清クレアチニンはそれぞれ 12.5 ± 1.88 mg/dl ($n=4$), 1.0 ± 0.13 mg/dl ($n=4$) であったが, 阻血後3日では BUN, 血清クレアチニンはそれぞれ 73.1 ± 14.8 mg/dl ($n=4$), 3.3 ± 1.2 mg/dl ($n=4$) と有意に上昇した ($P<0.05$). しかし3カ月後には BUN, 血清クレアチニンは 26.3 ± 15.7 mg/dl ($n=4$), 1.0 ± 0.3 mg/dl ($n=4$) と前値に復した. 阻血前の C_{PAH} , C_{Thio} はそれぞれ 11.1 ± 2.56 ml/min/kg ($n=4$), 3.69 ± 0.92 ml/min/kg ($n=4$) であったが, 阻血後3カ月では C_{PAH} , C_{Thio} はそれぞれ 7.63 ± 2.03 ml/min/kg ($n=4$), 2.88 ± 1.12 ml/min/kg ($n=4$) で前値まで回復しないものの回復率は対照群と有意差がみられなかった。

昇汞投与群では投与前の BUN, 血清クレアチニンは 12.4 ± 1.6 mg/dl ($n=6$), 1.23 ± 0.15 mg/dl ($n=6$) であった. 昇汞投与後3日目の BUN, 血清クレアチニンはそれぞれ 30.5 ± 12.1 mg/dl ($n=6$), 2.34 ± 0.72 mg/dl ($n=6$) と有意に上昇したが ($P<0.05$), 3カ月後には BUN, 血清クレアチニンは 11.6 ± 3.98 mg/dl ($n=6$), 1.30 ± 0.18 mg/dl ($n=6$) となり前値に復した. 昇汞投与前の C_{PAH} , C_{Thio} はそれぞれ 13.3 ± 3.85 ml/min/kg ($n=5$), 5.80 ± 1.55 ml/min/kg ($n=5$) であったが, 昇汞投与後3カ月では C_{PAH} , C_{Thio} はそれぞれ 6.72 ± 2.30 ml/min/kg ($n=5$), 3.17 ± 0.99 ml/min/kg ($n=5$) で, 腎阻血群より回復が悪い傾向があるものの, その回復率は対照群と較べ有意差はみられなかった。

ii) 腎組織像 (Table 5)

腎阻血群, 昇汞投与群とも, ARF 作製後3カ月の腎組織学的検索において糸球体には何の異常もみられなかった. 尿細管については, ARF 作製3日後にみられる尿細管の変性や壊死は両群とも3カ月後にはほぼ完全に消失し, 昇汞群6例中2例にごく軽度の尿細管変性がみとめられた以外には尿細管に異常は認められなかった (Fig. 14, 15).

間質については, 阻血例5例中2例, 昇汞例6例中3例に細胞浸潤を伴う癒着形成が腎皮質内に散見されたが, これらは対照群にも認められる所見であり, 尿細管変性や壊死の治癒過程で発生したものではないと判断した。

なお, 腎阻血例中の1例において部分的腎梗塞が認められた。

小括

雑種成犬における昇汞投与および腎阻血による実験的急性腎不全の発病後3カ月の腎機能および腎組織像を検討した結果以下の結論を得た。

- 1) 腎阻血による急性腎不全の腎機能は発病後3カ月以内に発病前値にまで回復するが, 昇汞投与による急性腎不全の腎機能回復は腎阻血群より悪い傾向がみられた。
- 2) 腎阻血群においても昇汞群においても組織学的には不可逆的な癒着を残すことなく, ほぼ完全な尿細管上皮の再生が行なわれた。

考 察

ARF はその発症が急激なこと, その腎機能障害が

Table 5. 昇汞投与、腎阻血3ヵ月後の腎組織像

症 例	3 日 後 BUN, Creatinine	糸球体	尿 細 管		
			壊 死	変 性	円 柱
昇 汞 群	H-2-2	17.1, 1.6	-	-	~±
	H-12-2	26.1, 2.3	-	-	-
	H-16-2	19.3, 1.8	-	-	-
	H-18-2	44.5, 3.4	-	-	±
	H-20-2	30.9, 1.9	-	-	-
腎 阻 血 群	H-34-2	45.2, 3.0	-	-	-
	I-1-2	61.7, 2.0	-	-	-
	I-2-2	52.5, 1.6	-	-	-
	I-3-2	73.8, 3.1	-	-	-
	I-5-2	78.5, 3.7	-	-	-
	I-6-2	87.4, 4.8	-	-	-

きわめて高度であること、一度利尿を得るとその腎機能は急速に正常化に向うことなど、いくつかの興味深い特徴をもつ疾患である。著者は本報告においてARFより回復した症例の腎機能がいつ、どの程度まで回復するかについて臨床的、動物実験的に検討したが、このためにはARFの発生機序について十分な認識を持つ必要がある。そこで著者はまずARFの発生機序について文献の考察を行ない、その後ARFにおける腎機能回復について考察してみたい。

(I) ARFにおける乏尿の発生機序に関する文献的考察

ARFにおける乏尿の発生機序の解明は腎の組織学的検討から始められた。

Bywatersら(1941)⁴⁾、Lucké(1946)⁵⁾はcrush syndromeにおける腎組織学的検討の結果、遠位尿細管に起る変性、壊死、円柱形成、間質の浮腫がARFにおける主な所見であり、糸球体や近位尿細管には変化が乏しいと報告してARFをlower nephron nephrosisと命名した。

その後、Oliverら(1951)はmicrodissection法により個々のnephronを詳細に検討し、変性の部位は遠位尿細管のみではなく近位尿細管にもみられること、すべてのnephronが障害されるわけではなく無傷のnephronも存在することを発見し、さらにischemic typeのARFとnephrotoxic typeのARFでは組織学的に差がみられ、前者では尿細管基底膜に破綻がみられるが(tubulorrhexis)後者ではこれがみられないと述べた⁶⁾。

Brunら(1957)⁷⁾、Sevittら(1959)⁸⁾、Finckhら(1962)⁹⁾はARFの組織学的検討から腎機能障害が

強い割に腎の組織学的変化の乏しいことを指摘し、ARFの乏尿の原因を腎血流の低下によると推定した。

以上の如き検討から①腎血流量の減少による糸球体濾過の減少、②障害された尿細管からの尿の漏出、③円柱、間質浮腫による尿細管の閉塞などがARFにおける乏尿の原因として推定された。

(1) 腎血流量の減少

ARFにおける腎血流量の減少を実証するため主として動物実験において種々なる方法により腎血流量が測定された。Brunら(1955)¹⁰⁾はKrypton⁸⁵を用い、Walkerら(1963)¹¹⁾やReubiら(1966)¹²⁾はindocyanine greenを用いたdye dilution法により腎血流量を測定し、ARFにおける腎血流量はそれ以前の腎クリアランス法による測定の結果ほどではないものの正常の1/4~1/2に低下すると述べた。Flaniganら(1965)¹³⁾、Okenら(1966)¹⁴⁾はmicropuncture法を用いて尿細管流量、糸球体濾過値を直接測定した結果、ARFの乏尿は糸球体濾過値の低下により起こると述べ、この原因はpreglomerular vasoconstrictionによると推定した。Ruiz-Gurnazu(1967)¹⁵⁾は同じくmicropuncture法により乏尿の原因を糸球体濾過値の低下による糸球体濾過の低下のためと考えた。

Hollenberg(1968, 1970)^{16, 17)}は人におけるARFの腎血流量をXenonを用いて測定した結果、乏尿期の腎血流量は正常者の約1/3に低下し、特に腎皮質の血流が著明に低下することを明らかにした。そしてARFの乏尿はpreglomerular vasoconstrictionによる糸球体濾過値の低下により起こると推定し、vasoconstrictionの発生にはrenin-angiotensin系の関与が

考えられるとした。Flamenbaum ら (1972)¹⁸⁾ も uranyl nitrate による実験的 ARF において Xenon による腎血流量の測定と microsphere 法による腎内血流分布の検討を行なった結果、腎皮質血流の低下と腎髄質の血流増加が起こることを明らかにし、ARF の乏尿は腎皮質血流の低下による糸球体濾過の減少により起こると述べ、さらに同時に測定された renin 活性は ARF の発症に伴い上昇することを確認した。

一方 Takemura ら (1975)¹⁹⁾ は ARF 剖検例の腎 microangiography の所見から preglomerular vasoconstriction の起こっていることを直接証明し、Venkatachalam ら (1976)²⁰⁾ も ARF の動物実験における microangiography および組織学的検討から糸球体輸入動脈、輸出動脈に vasoconstriction の発生を証明している。この腎皮質の vasoconstriction を発生させこれを一定期間持続させる機序として最も注目されるものが renin-angiotensin 系である。この根拠としては ARF の乏尿期において renin 活性の亢進がみられること^{21,22)}、vasoconstriction を起こす部位が renin を多く含有する腎皮質であること²²⁾、angiotensin II の投与により ARF を起こしうること²³⁾、Na や K の負荷により renin-angiotensin 系を抑制すると ARF を起こしにくくなること²⁴⁻²⁶⁾、indomethacin の投与により angiotensin の拮抗物質といわれる prostaglandin の生成を阻害すると ischemic type の ARF の発生を促進することなどがあげられる²⁷⁾。Henry ら (1968)²⁸⁾、Kashgarian ら (1976)²⁹⁾ は尿細管障害により Na 再吸収能が低下し、尿細管腔内の Na 濃度が上昇すると macula densa が刺激され、renin 分泌が起こり vasoconstriction が起こるという feed back 機構が成立し ARF における vasoconstriction が継続されると説明している。しかし Oken ら (1975)³⁰⁾ は angiotensin II の抗体の投与により ARF の発症を防止しえないことから ARF 発症における renin-angiotensin 系の関与に疑問をなげかけている。

一方、全く別の機序により ARF における腎皮質血流障害を説明しようとする試みもある。

すなわち、Summers ら (1971)³¹⁾ は腎阻血解除後の腎血流は完全には回復せず、いわゆる no reflow 現象が起こることを指摘し、Flores ら (1972)³²⁾ はこの no reflow 現象が阻血による腎血管内皮細胞の腫脹による血管内腔の狭小化により起こるとし、これにより ARF の腎皮質血流障害を説明しようとした。しかし Riley ら (1975)³³⁾ はこれを否定している。

以上のごとく ARF の乏尿期における腎内血管の vasoconstriction の発生機序は確定されていない。

またこの vasoconstriction が直ちに糸球体濾過値の低下に結びつくかどうかに関しても疑問がある。すなわち、生食水やマニトールの投与により腎皮質血流を正常化させても ARF における糸球体濾過値は増加しないことが報告されている^{34,35)}。また Reubi (1974)³⁶⁾ は血管拡張剤により vasoconstriction を解除し腎血流が回復しても ARF における糸球体濾過値は増加しないことを指摘し、Churchill ら (1977)³⁷⁾ は腎皮質血流が回復した後も糸球体濾過値は低下したままであることを報告している。このため Cox ら (1974)³⁵⁾、Blantz ら (1975)³⁸⁾ は糸球体の血管透過性の変化を ARF の乏尿の原因として重視している。

(2) 尿細管閉塞と尿細管よりの尿漏出

円柱や間質浮腫により尿細管が閉塞これ乏尿が起こるとする考えは Flanigan ら (1965)¹³⁾、Oken ら (1966)¹⁴⁾ による micropuncture 法を用いた検討で尿細管内圧が上昇していないという事実と尿細管腔内に生食水を注入すると円柱は容易に移動することなどの事実から否定的となった。

しかしその後の micropuncture 法による検討で Henry ら (1968)²⁸⁾、Biber ら (1968)³⁹⁾、Jaenike ら (1969)⁴⁰⁾、Arendshorst ら (1975)⁴¹⁾ は尿細管の閉塞の存在を認め、特に後 2 者はこれを重視している。

尿細管よりの尿漏出を乏尿の原因とする考えは Oliver ら (1951)⁶⁾ により強調されたが、その後 Bank ら (1967)⁴²⁾ は micropuncture 法を用いた実験において尿細管の部位によりイヌリニクリアランスが減少することを証明し、ARF の乏尿の原因として尿細管よりの尿漏出を重視した。その後 Biber ら (1968)³⁹⁾ も尿細管よりの尿の漏出を認め、特に尿細管に通過障害があるとその尿漏出が著明となることを報告した。その他、Tanner ら (1973)⁴³⁾、Blantz ら (1975)³⁸⁾ も尿細管よりの尿漏出を認めている。しかし Flanigan ら (1965)¹³⁾、Oken ら (1966)¹⁴⁾、Daugharty ら (1974)⁴⁴⁾ はこの尿漏出の存在を否定しており、Flamenbaum (1972)¹⁸⁾ は uranyl nitrate による ARF の動物実験から uranyl nitrate 投与後 6 時間では組織学的に尿細管の変性、閉塞がみられないにもかかわらず乏尿が発生するとして尿細管の閉塞や尿漏出を ARF の乏尿の原因とは考えないと述べた。

以上の文献的検討より ARF の乏尿の主因は腎皮質血流障害による糸球体濾過の低下と考えられるが尿細管の閉塞や尿細管よりの尿漏出も完全に無視することはできず、Finn ら (1975)⁴⁵⁾、Levinsky (1977)⁴⁶⁾ はこれら 3 因子にそれぞれの役割を持たせた ARF の乏尿発生機序を考えている。

(II) ARF における腎機能回復機序に関する文献的考察

ARF における乏尿の主因が腎皮質の vasoconstriction による糸球体濾過の低下であるとするならば、その腎機能の回復はまずこの vasoconstriction の解除により開始されるものと考えられる。Ayer ら (1971)⁴⁷⁾ は glycerol による rat の ARF の回復期における腎内血行動態を Xenon を用いて調べた結果、乏尿期に低下した腎皮質血流の回復とそれに比例して腎機能が回復することを指摘し、Kashgarian ら (1976)²⁹⁾ も ARF の腎機能回復は腎皮質の血流増加とこれに伴う糸球体濾過値の増加によると考えた。そして腎皮質血流の増加は腎内 renin の枯渇、tubulo-glomerular feedback 機構の鈍化によると考えた。Siegel ら (1977)⁴⁸⁾ も腎皮質血流の回復と糸球体濾過値の回復が比例することから腎皮質の血流回復が腎機能回復の第1歩であり、その後で尿細管機能の回復が起こると考えている。また Oken ら (1970)⁴⁹⁾ は micropuncture 法による検討の結果、ARF の回復期においては正常の糸球体濾過値を有する nephron と全く糸球体濾過のない nephron の2種類があり、腎機能の回復は正常の糸球体濾過値を有する nephron の数の増加により起こるとした。同様の意見を Oliver ら (1953)⁵⁰⁾ がすでに報告しており、彼らはこの原因を尿細管細胞の再生による尿漏出の消失に求めているが、Oken ら (1970)⁴⁹⁾ はこれを否定し、その原因は糸球体濾過圧の正常化にあると述べ、さらに糸球体濾過値が正常化した後もその nephron の尿細管機能の障害はしばらく続くものと考えた。

尿細管細胞の再生と分化については Kempczinski ら (1968)⁵¹⁾ は uranyl nitrate による rat の ARF において検討した結果、尿細管細胞の再生は5日以内に完了し、電顕的にみても再生した尿細管細胞の分化は2週間以内に完了すると報告したが、Oliver ら (1953)⁵⁰⁾ は再生した尿細管細胞の機能は未熟で、これが正常まで回復するには数週から数カ月を要すると述べている。

また、Pedersen ら (1973)⁵²⁾ は Xenon を用いて人における ARF の乏尿期と利尿期の腎血流を測定した結果、乏尿期には正常の 1/5 まで腎皮質血流は低下するが利尿期には正常の 1/3 まで回復し正常化にむかうと述べ、人においても動物実験の結果と同様に腎皮質血流の回復が腎機能回復の第1歩であることが推定される。一方、尿細管機能については、Muchrcke (1964, 1969)^{53, 54)} は再生した人の尿細管細胞が形態学的に完全な分化をとげるためには何カ月もの期間が必

要であると述べ、Mushmov ら (1971)⁵⁵⁾ は人における ARF の腎機能追跡調査の結果から再生した尿細管細胞の機能が正常化するためには3～5年が必要であると結論しており、尿細管機能の回復にはかなりの期間が必要であるとする意見が多い。

このように動物実験および臨床例の検討の結果から ARF の腎機能回復は腎皮質血流の回復により始まり、その後に尿細管機能の回復が続くものと推定される。

III 人における ARF の腎機能回復様式と遠隔予後

それでは人の ARF の腎機能はいつ、どの程度まで回復するのであろうか。人における ARF の腎機能回復は臨床的には主として腎クリアランス法により検討されてきたが、ARF の腎機能回復を長期間観察した報告は比較的少なく、特に本邦においては皆無といっても過言ではない。ARF の腎機能予後については、Sirota (1949)⁵⁶⁾、Bull ら (1950)⁵⁷⁾、Lowe (1952)⁵⁸⁾、Finkenstaedt ら (1956)⁵⁹⁾、Edwards (1959)⁶⁰⁾、Price ら (1960)⁶¹⁾、Kallas ら (1966)⁶²⁾、Briggs ら (1967)⁶³⁾、Lewers ら (1970)⁶⁴⁾、Hall ら (1970)⁶⁵⁾、Mushmov ら (1971)⁵⁵⁾、Amerio ら (1972)⁶⁶⁾、Fuchs ら (1974)⁶⁷⁾ の報告がみられる。

(i) 腎機能回復が完了する時期

ARF においては利尿期を迎えると急速に腎機能は回復するといわれるが、この腎機能回復が完了する時期についてはこれらの報告の中で意見の一致をみえない。すなわち、発病後3カ月以内に腎機能回復を完了すると考えるもの^{60, 62)}、腎機能回復完了には大略6カ月を要するとするもの^{56-59, 65)}、大略1年を要するとするもの^{64, 66)}、さらに3～5年を必要とするものなどがある⁵⁵⁾。

自験例においては PSP 15分値、 C_{PAH} 、 C_{Thio} は発病後3カ月以内に急速な回復を示すがその後は緩徐な回復を続け、6～12の間に回復を完了した。しかし腎の尿濃縮能の回復完了はさらにおくれ1～2年を要した。このように腎機能の回復様式は発病後3カ月以内に起る急速な回復とその後続く比較的緩徐な回復の2型に別けることができるが、この2つの回復様式の間ではその機序が異なるものと推定される。すなわち、発病後3カ月までに起こる急速な腎機能回復は腎皮質における vasoconstriction の解除による腎皮質血流の回復とそれに伴う尿細管の一応の修復により起こり、その後に続く緩徐な腎機能回復は尿細管細胞の機能的成熟によるものではないかと推定される。そして、尿濃縮能の回復終了が最も遅れる理由は、PSP 排泄試験や C_{PAH} が尿細管機能としては比較的単純な薬物の排泄を基本としている検査であり、 C_{Thio} においては

尿細管は何等の機能的関与も果していないと考えられるのに対し、尿濃縮能の発現のためには Na 再吸収その他により countercurrent 系を作動させ腎髄質に高浸透圧層を形成することが必要であり、尿細管機能として最も高級な機能の発揮を要することがその最大の理由と推定される。

以上より著者は ARF の腎機能回復には vasoconstriction の解除による急速な腎機能回復とその後続く尿細管の機能的成熟による緩徐な回復があり、すべての回復が完了する時期は尿濃縮能が回復を完了する発病後 1～2 年後と結論したい。

(ii) 回復終了後の腎機能

ARF 救命例の腎機能は正常まで回復するという意見^{60,62)}と正常下限までしか回復しないという意見がある^{57～59,61)}。Briggs ら (1967)⁶³⁾ は 42 例の ARF 救命例のうち糸球体濾過値が正常まで回復したのは 12 例のみで、他の症例は正常まで回復しなかったと述べ、Lewers ら (1970)⁶⁴⁾ は 30 例中 12 例に糸球体濾過値の低下を認め、Hall ら (1970)⁶⁵⁾ も腎機能が正常化したのは 36 例中 14 例のみであったと述べた。

自験例においても糸球体濾過値が正常化したものは 17 例中 8 例で、他の症例は正常まで回復しなかった。Hall ら (1970)⁶⁵⁾ は正常まで腎機能が回復しなかった症例は正常まで回復した症例と比較して高齢者が多く、乏尿期間も長いと述べているが、自験例においては両群間に年齢差は認められなかったものの、正常まで回復しない症例の乏尿期間は正常まで回復した症例のそれよりも長い傾向がみられた。このことはこの腎機能障害が偶発的なものではなく ARF 自身により惹起された後遺症であることを示唆している。

一方、ARF の発生原因と腎機能予後の関係については Price ら (1960)⁶¹⁾、Lewers ら (1970)⁶⁴⁾ は ischemic type ARF と nephrotoxic type の糸球体濾過値の回復を比較すると前者の方が低値であると述べている。自験例においては臨床例では ARF の発生原因を ischemic type と nephrotoxic type に明確に分類することが困難で検討できなかったが、動物実験においては昇汞による nephrotoxic type ARF の腎機能回復は昇汞阻血による ischemic type ARF のそれよりも悪い傾向がみられた。しかし同時に行なわれた腎組織学的検討では両群とも不可逆性の病変がみられないことから、昇汞による尿細管障害は腎阻血によるそれよりも回復に時間がかかることが推定され、さらに長期間の観察を行なうならば昇汞群の腎機能はさらに回復する可能性もあり、ARF の発生原因と腎機能予後についてはさらに検討を要する問題と考える。

また ARF の腎機能回復終了後再び腎機能が悪化するという報告もある^{61,64～66)}。しかし Finkenstaedt ら (1956)⁵⁹⁾ は他の腎疾患の合併がないかぎりこの傾向はみられないとし、Briggs ら (1967)⁶³⁾ もこの傾向は認められないとしている。自験例においてもこの傾向は認められなかった。

最後に ARF 救命例の半数以上にみられる永続的腎機能障害の原因について考えてみたい。

Oliver (1953)⁵⁰⁾ は尿細管上皮の再生に際し尿細管に閉塞が起り、その nephron の機能が永久に消失する可能性があることを指摘したが、Finkenstaedt ら (1956)⁵⁹⁾、Briggs ら (1967)⁶³⁾ は ARF 回復後の腎機能障害の原因をこの説により説明している。また Muchrcke (1964, 1969)^{53,54)} は ARF 回復後の腎における最大の形態学的異常は interstitial fibrosis であり、永続的腎機能障害はこれにより発生すると考えた。Lewers ら (1970)⁶⁴⁾ も発病後長期間経過した症例の腎生検でしばしば interstitial fibrosis が認められると述べ、Amerio ら (1972)⁶⁶⁾ も ARF の回復後の腎機能障害の原因を interstitial fibrosis に求めている。Niwa ら (1974)⁶⁸⁾ は臭素酸カリウムによる ARF おいて発病後 6 カ月後の腎生検で間質における結合組織の増殖を指摘している。また Pasternack ら (1970)⁶⁹⁾ は ARF の腎生検における特徴を間質における細胞浸潤であるとし、これが時の経過とともに慢性間質性腎炎へと移行し腎機能障害の原因となる可能性を指摘した。一方、動物実験で Fox (1967)⁷⁰⁾ はラットにおける阻血性 ARF の腎組織像の変化と腎機能を 6 カ月間観察し、しだいに増加する interstitial fibrosis と腎機能の低下を観察し、二瓶 (1973)⁷¹⁾ も家兎における阻血性の実験において、阻血後 2～3 週以後に interstitial fibrosis の発生を認めている。このように ARF 回復後に起こる永続的腎機能障害の原因を interstitial fibrosis に求めるものが多い。

自験例において利尿期に行なわれた腎生検では永続的腎機能障害を裏づける異常は認められなかった。約半数の症例に軽度から中等度の間質細胞浸潤が認められたが、これが将来 Pasternack ら (1970)⁶⁹⁾ のいうごとく慢性間質性腎炎に移行するかどうかについては疑問もある。すなわち腎機能回復が良好な症例の中にも回復障害を起こした症例と同様な頻度で間質の細胞浸潤が認められること、高度の腎機能障害を残した症例においても間質の細胞浸潤はごく軽度であったことなどのためである。

また、ARF 回復後長期間経過後の腎組織像を検討するために行った動物実験においても、腎阻血群、昇

永投与群とも腎組織には ARF に起因すると考えられる不可逆的な病変は認められず、組織学的にはほぼ完全な回復を示した。この結果は interstitial fibrosis の発生を観察した Fox (1967)⁷⁰⁾ や二瓶 (1973)⁷¹⁾ の結果と異なるものであったが、その原因は使用した実験動物の異なることや実験条件の異なることに起因するのかも知れない。

しかし著者の動物実験における ARF は3カ月間無処置で生存させるため、実際の臨床例の場合よりも軽症であることは否定できず、その尿細管障害も軽度であろうと推定される。尿細管障害が高度であればその治癒に要する時間も長びき、結合組織の動員をひき起こす可能性も高まることは明らかである。臨床例で乏尿期の長い症例に腎機能の回復障害がみられることを考えると、これらの症例においてはその治癒過程で結合組織の動員をひきおこしている可能性は高い。したがって今回の著者の動物実験の結果は軽症の ARF においては何らの瘢痕形成を起こすことなく完全な腎組織の修復が保障されることを示したのみで、より高度の ARF と考えられる臨床例の腎機能回復障害の原因が interstitial fibrosis である可能性を否定する根拠とはならず、今後さらに検討を要する問題と考える。

結 論

25例の急性尿細管壊死症例に対して、PSP 排泄試験、Fishberg 濃縮試験、腎クリアランス試験を定期的に行ない、その腎機能遠隔予後の検討を行なった。さらに雑種成犬を用いた昇汞および腎阻血による実験的急性尿細管壊死における3カ月後の腎機能および腎組織の変化を検討した結果以下の結論を得た。

- (1) 急性尿細管壊死症例の腎機能回復には、発病後3カ月までの急速な回復とその後に続く緩徐な回復の2型があり、腎機能回復の完了するのは発病後1～2年後である。
- (2) 発病後3カ月以内に起こる急速な腎機能回復は腎血管攣縮の解除による腎皮質血流の増加と尿細管の一応の修復により起こり、その後に続く緩徐な腎機能回復は尿細管の機能的成熟により起こると推定した。
- (3) 半数以上の症例において軽度の永続的腎機能障害が認められたが利尿期における腎生検所見からその原因を究明することはできなかった。しかし腎機能回復障害のみられた症例の乏尿期間は正常まで回復した症例より長い傾向がみられた。
- (4) 昇汞 1.2～1.7 mg/kg 静脈内投与および80分間腎阻血により作製した実験的急性腎不全においては、3カ月後の腎機能回復は昇汞群において阻血群より

も悪い傾向が認められ、昇汞による尿細管障害は阻血によるそれよりも回復に時間のかかることが示唆された。

- (5) 昇汞群、腎阻血群の3カ月後の腎組織像は両群とも何等の瘢痕形成を起こすことなくほぼ完全な修復がみられ、軽度の急性腎不全の腎組織障害は完全に可逆的であることが示唆された。しかし、高度の急性腎不全における腎組織障害も完全に可逆的であるか否かについてはさらに検討を要する問題と考えられた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師高井修道教授に深く感謝いたします。また御指導をいただいた当教室日台英雄講師、元本学第1病理学教室助教授、現横浜市民病院検査科部長永岡貞男博士に感謝いたします。また御協力をいただいた当教室員および本学第2内科学教室員各位に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第17回日本腎臓学会総会、第386回日本泌尿器科学会東京地方会、第10回日本腎臓学会東部部会において発表した。

文 献

- 1) Loughridge, L. W., Milne, M. D., Shackman, R. and Wootton, I. D. P.: Clinical course of uncomplicated acute tubular necrosis. *Lancet*, 1: 351～355, 1960.
- 2) 村山鉄郎: 急性腎不全の予後に関する臨床的検討, 第1報 急性腎不全の予後決定因子と予後からみた急性腎不全の分類について. *泌尿紀要*, 26: 1335, 1980.
- 3) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要, 第25版, 第14編 腎機能検査法, p.9～11, 金原出版, 東京, 1968.
- 4) Bywaters, E. G. L. and Beall, D.: Crush injuries with impairment of renal function. *Brit. Med. J.*, 22: 427～432, 1941.
- 5) Lucké, B.: Lower nephron nephrosis: Renal lesions of crush syndrome of burn, transfusions and other conditions affecting lower segments of nephrons. *Mil. Surg.*, 99: 371～396, 1946.
- 6) Oliver, J., MacDowell, M. and Tracy, A.: The pathogenesis of acute renal failure with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J. Clin. Invest.*, 30: 1305～1439, 1951.
- 7) Brun, C. and Munck, O.: Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. *Lancet*, 272: 603～607, 1957.

- 8) Sevtitt, S.: Pathogenesis of traumatic uremia. *Lancet*, **2** : 135~140, 1959.
- 9) Finckh, E. S., Jeremy, D. and Whyte, H. M.: Structural renal damage and its relation to clinical features in acute oliguric renal failure. *Quart. J. Med. New Series*, **31** : 429~446, 1962.
- 10) Brun, C., Crone, C., Davidsen, H. G., Fabricius, J., Hausen, A. T., Lassen, N. A. and Munck, O.: Renal blood flow in anuric human subject determined by use of radioactive Krypton⁸⁵. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **89** : 687~690, 1955.
- 11) Walker, J. G., Silva, H., Lawson, T. R., Ryder, J. A. and Shaldon, S.: Renal blood flow in acute renal failure measured by renal arterial infusion of indocyanine green. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **112** : 932~935, 1963.
- 12) Reubi, F. C., Gosseiler, N. and Gürtler, R.: Renal circulation in man studied by means of a dye-dilution method. *Circulation*, **33** : 426~440, 1966.
- 13) Flanigan, W. J. and Oken, D. E.: Renal micropuncture study of development of anuria in the rat with mercury-induced acute renal failure. *J. Clin. Invest.*, **44** : 449~457, 1965.
- 14) Oken, D. E., Arce, M. L. and Wilson, D. R.: Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. I. Micropuncture study of the development of oliguria. *J. Clin. Invest.*, **45** : 724~735, 1966.
- 15) Ruiz-Guinazu, A., Coelho, J. B. and Paz, R. A.: Methemoglobin induced acute renal failure in the rat. In vivo observation, histology and micropuncture measurements of intratubular and postglomerular vascular pressures. *Nephron*, **4** : 257~275, 1967.
- 16) Hollenberg, N. K., Epstein, M., Rosen, S. M., Basch, R. I., Oken, D. E. and Merrill, J. P.: Acute oliguric renal failure in man: Evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine*, **47** : 455~474, 1968.
- 17) Hollenberg, N. K., Adams, D. F., Oken, D. E., Abrams, H. L. and Merrill, J. P.: Acute renal failure due to nephrotoxins. Renal hemodynamic and angiographic studies in man. *New Eng. J. Med.*, **282** : 1329~1334, 1970.
- 18) Flamenbaum, W., McNeil, J. S., Kotchen, T. A. and Saladino, A. J.: Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog. *Circulation research*, **31** : 682~698, 1972.
- 19) Takemura, T. and Matsubara, O.: Renal microvasculature in acute renal failure. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.*, **22** : 9~23, 1975.
- 20) Venkatachalam, M. A., Rennke, H. G. and Sandstrom, D. J.: The vascular basis for acute renal failure in the rat. Preglomerular and postglomerular vasoconstriction. *Circulation Research*, **38** : 267~279, 1976.
- 21) Tu, W. H.: Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension. *Circulation*, **31** : 686~695, 1965.
- 22) Brown J. J., Gleadle, R. I., Lawson, D. H., Lever, A. F., Linton, A. L., Macadam, R. F., Prentice, E., Robertson, J. I. S. and Tree, M.: Renin and acute renal failure: Studies in man. *Brit. Med. J.*, **31** : 253~258, 1970.
- 23) Gavras, H., Brown, J. J., Lever, A. F., Macadam, R. F. and Robertson, J. I. S.: Acute renal failure, tubular necrosis and myocardial infarction induced in the rabbit by intravenous angiotensin II. *Lancet*, **2** : 19~22, 1971.
- 24) Thiel, G., McDonald, F. D. and Oken, D. E.: Micropuncture studies of the basis for protection of renin depleted rats from glycerol induced acute renal failure. *Nephron*, **7** : 67~79, 1970.
- 25) DiBona, G. F., McDonald, F. D., Flamenbaum, W., Dammin, G. J. and Oken, D. E.: Maintenance of renal function in salt loaded rats despite severe tubular necrosis induced by HgCl₂. *Nephron*, **8** : 205~220, 1971.
- 26) Flamenbaum, W., Kotchen, T. A., Nagle, R. and McNeil, J. S.: Effect of potassium on the reninangiotensin system and HgCl₂-induced acute renal failure. *Am. J. Physiol.*, **224** : 305~311, 1973.
- 27) Torres, V. E., Strong, C. G., Romero, J. C. and Wilson, D. M.: Indomethacin enhancement of glycerol-induced acute renal failure in rabbits. *Kidney Int.*, **7** : 170~178, 1975.
- 28) Henry, L. N., Lane, C. E. and Kashgarian, M.: Micropuncture studies of the pathophysiology of

- acute renal failure in the rat. *Lab. Invest.*, **19** : 309~314, 1968.
- 29) Kashgarian, M., Siegel, N.J., Ries, A.L., DiMeola, H.J. and Hayslett, J.P.: Hemodynamic aspects in development and recovery phases of experimental postischemic acute renal failure. *Kidney Int.*, **10** (Suppl.): 160~168, 1976.
- 30) Oken, D.E., Cotes, S.C., Flamenbaum, W., Powell-Jackson, J.D. and Lever, A.F.: Active and passive immunization to angiotensin in experimental acute renal failure. *Kidney Int.*, **7** : 12~18, 1975.
- 31) Summers, W.K. and Jamison, R.L.: The no-reflow phenomenon in renal ischemia. *Lab. Invest.*, **25** : 635~643, 1971.
- 32) Flores, J., DiBona, D.R., Beck, C.H. and Leaf, A.: The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J. Clin. Invest.*, **51** : 118~126, 1972.
- 33) Riley, A.L., Alexander, E.A., Migdal, S. and Levinsky, N.G.: The effect of ischemia on renal blood flow in the dog. *Kidney Int.*, **7** : 27~34, 1975.
- 34) Jaenike, J.R.: The renal lesion associated with hemoglobinemia: A study of the pathogenesis of the excretory defect in the rat. *J. Clin. Invest.*, **46** : 378~387, 1967.
- 35) Cox, J.W., Bachler, R.W., Sharma, H., O'Dorisio, T., Osgood, R.W., Stein, J.H. and Ferris, T.F.: Studies on the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure. *J. Clin. Invest.*, **53** : 1546~1558, 1974.
- 36) Reubi, F.C.: The pathogenesis of anuria following shock. *Kidney Int.*, **5** : 106~110, 1974.
- 37) Churchill, S., Zarlengo, M.D., Carvalho, J.S., Gottlieb, M.N. and Oken, D.E.: Normal renocortical blood flow in experimental acute renal failure. *Kidney Int.*, **11** : 246~255, 1977.
- 38) Blantz, R.C.: The mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate. *J. Clin. Invest.*, **55** : 621~635, 1975.
- 39) Biber, T.U.L., Mylle, M., Baines, A.D., Gottschalk, C.W., Oliver, J.R. and MacDowell, M.C.: A study by micropuncture and microdissection of acute renal damage in rats. *Am. J. Med.*, **44** : 664~705, 1968.
- 40) Jaenike, J.R.: Micropuncture study of methemoglobin-induced acute renal failure in the rat. *J. Lab. & Clin. Med.*, **73** : 459~468, 1969.
- 41) Arendshorst, W.J., Finn, W.F. and Gottschalk, C.W.: Pathogenesis of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat. *Circulation Research*, **37** : 558~568, 1975.
- 42) Bank, N., Mutz, B.F. and Aynedjian, H.S.: The role of "leakage" of tubular fluid in anuria due to mercury poisoning. *J. Clin. Invest.*, **46** : 695~704, 1967.
- 43) Tanner, G.A., Sloan, K.L. and Sophasan, S.: Effect of renal artery occlusion on kidney function in the rat. *Kidney Int.*, **4** : 377~389, 1973.
- 44) Daugharty, T.M., Ueki, I.F., Mercer, P.F. and Brenner, B.M.: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. V. Response to ischemic injury. *J. Clin. Invest.*, **53** : 105~116, 1974.
- 45) Finn, W.F., Arendshorst, W.J. and Gottschalk, C.W.: Pathogenesis of oliguria in acute renal failure. *Circulation Research*, **36** : 675~680, 1975.
- 46) Levinsky, N.G.: Pathophysiology of acute renal failure. *New. Eng. J. Med.*, **296** : 1453~1458, 1977.
- 47) Ayer, G., Grandchamp, A., Wyler, T. and Truniger, B.: Intrarenal hemodynamics in glycerol-induced myohemoglobinuric acute renal failure in the rat. *Circulation research*, **29** : 128~135, 1971.
- 48) Siegel, N.J., Gunstream, S.K., Handler, R.I. and Kashgarian, M.: Renal function and cortical blood flow during the recovery phase of acute renal failure. *Kidney Int.*, **12** : 199~204, 1977.
- 49) Oken, D.E., DiBona, G.F. and McDonald, F.D.: Micropuncture studies of the recovery phase of myohemoglobinuric acute renal failure in the rat. *J. Clin. Invest.*, **49** : 730~737, 1970.
- 50) Oliver, J.: Correlations of structure and function and mechanisms of recovery in acute tubular necrosis. *Am. J. Med.*, **15** : 535~557, 1953.
- 51) Kempczinski, R.F. and Caulfield, J.B.: A

- light and electron microscopic study of renal tubular regeneration. *Nephron*, **5** : 249~264, 1968.
- 52) Pedersen, F. and Ladefoged, J.: Renal hemodynamics in acute renal failure in man measured by intra-arterial injection. External counting technique with xenon-133 and I-133-albumin. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **7** : 187~195, 1973.
- 53) Muehrcke, R. C., Rosen, S., Pirani, C. L. and Kark, R. M.: Renal lesions in patients recovering from acute renal failure. *J. Lab. & Clin. Med.*, **64** : 888~888, 1964.
- 54) Muehrcke, R. C.: Acute renal failure, diagnosis and management. p.80, The C.V. Mosby Company Saint Louis, 1969.
- 55) Mushmov, D. and Dimitrova, S. I.: Clearance studies following acute renal failure. *Int. Urol. Nephrol.*, **3** : 165~170, 1971.
- 56) Sirota, J. H.: Carbon tetrachloride poisoning in man I. The mechanisms of renal failure and recovery. *J. Clin. Invest.*, **28** : 1412~1422, 1949.
- 57) Bull, G. M., Joeke, A. M. and Lowe, K. G.: Renal function studies in acute tubular necrosis. *Clin. Sci.*, **9** : 379~404, 1950.
- 58) Lowe, K. G.: The late prognosis in acute tubular necrosis, an interim follow up report on 14 patients. *Lancet*, **262** : 1086~1088, 1952.
- 59) Finkenstaedt, J. T. and Merrill, J. P.: Renal function after recovery from acute renal failure. *New Eng. J. Med.*, **254** : 1023~1026, 1956.
- 60) Edwards, K. D. G.: Recovery of renal function after acute renal failure. *Aust. Ann. Med.*, **8** : 195~199, 1959.
- 61) Price, J. D. E. and Palmer, R. A.: A functional and morphological follow up study of acute renal failure. *Arch. Int. Med.*, **105** : 114~122, 1960.
- 62) Kallas, W., Stein, W., Reinschke, P., Kirjakoff, S. and Muller, V.: Die Normalisierungstendenz der Inulin- und PAH- Clearance nach dem akuten Nierenversagen. *Deutsche Gesundheitswesen*, **21** : 2449~2457, 1966.
- 63) Briggs, J. D., Kennedy, A. C., Young, L. N., Luke, R. G. and Gray, M.: Renal function after acute tubular necrosis. *Brit. Med. J.*, **3** : 513~516, 1967.
- 64) Lewers, D. T., Mathew, T. H., Maher, J. F. and Schreiner, G. E.: Long-term follow up of renal function and histology after acute tubular necrosis. *Ann. Int. Med.*, **73** : 523~529, 1970.
- 65) Hall, J. W., Johnson, W. J., Maher, F. T. and Hunt, J. C.: Immediate and long-term prognosis in acute renal failure. *Ann. Int. Med.*, **73** : 515~521, 1970.
- 66) Amerio, A., Vercellone, A., Benedictis, G. De., Linari, F., Piccoli, G., Coratelli, P., Vacha, G., Ragni, R., Mastrangelo, F. and Pastore, G.: Long-term prognosis in acute renal failure of primarily tubular origin. *Minerva Nephrologica*, **19** : 7~17, 1972.
- 67) Fuchs, H. J., Thelen, M. und Wilbrandt, R.: Die Nierenfunktion nach akutem Nierenversagen, Eine Langzeitstudie an 70 Patienten. *Dtsch. Med. Wschr.*, **99** : 1641~1644, 1974.
- 68) Niwa, T., Ito, T. and Matsui, E.: Serial renal biopsy in potassium bromate intoxication. *Jap. Circ. J.*, **38** : 387~392, 1974.
- 69) Pasternack, A., Tallqvist, G. and Kuhlback, B.: Occurrence of interstitial nephritis in acute renal failure. *Acta. Med. Scand.*, **187** : 27~31, 1970.
- 70) Fox, M.: Progressive renal fibrosis following acute tubular necrosis, An experimental study. *J. Urol.*, **97** : 196~202, 1967.
- 71) 二瓶 宏：急性腎不全の病態生理に関する研究—主として実験的虚血性急性腎不全における腎内血行動態および尿濃縮能の推移について。日腎誌, **15** : 915~933, 1973.

(1980年6月4日受付)